PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **08-099860**

(43)Date of publication of application : **16.04.1996**

(51)Int.CI.

A61K 7/48

A61K 7/00

A61K 31/70

A61K 35/16

A61K 35/50

A61K 35/72

A61K 35/78

A61K 35/84

// A61K 31/19

A61K 31/20

A61K 31/37

A61K 31/505

A61K 31/52

A61K 31/565

A61K 31/675

A61K 31/725

A61K 35/36

A61K 35/74

BEST AVAILABLE COPY

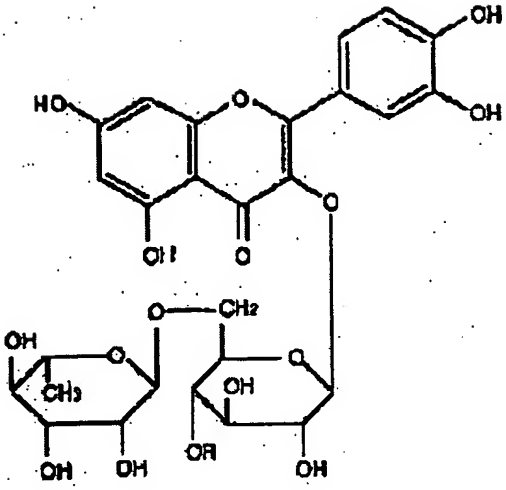
(21)Application number : **06-261946**

(22)Date of filing : **30.09.1994**

(71)Applicant : **KOSE CORP**

(72)Inventor : **SASAKI ICHIRO**
TAKAYAMA AKIYOSHI
KOBAYASHI SHINJI

(54) **SKIN EXTERNAL AGENT**



(57)Abstract:
PURPOSE: To obtain a skin external agent containing a water-soluble rutin and a cytotonic agent as active components, having excellent cytotonic effect, and accordingly effective for the prevention of aging of skin, improvement of external injuries, chaps, crackes, scald, etc., curing stimulation of injuries, etc.
CONSTITUTION: This external agent contains (A) a water-soluble rutin [preferably, α-glycosylrutin of the formula (R is glucose, mannose, etc.); the content of rutin is 10-85wt.%] and (B) a cytotonic agent (preferably, deoxyribonucleic acid, adenosine triphosphoric acid, yeast extract, etc.) as active components. The content of the component A is preferably 0.00001-5wt.% in terms of rutin. That of the component B is preferably 0.01-3% in term of dried solid. Further, α-glycosylrutin of the formula is obtained e.g. by mixing rutin with starchiness such as dextrin followed by an enzymatic reaction.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	10.12.1999
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	24.06.2003
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	
[Date of registration]	
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

【添付書類】

9 401

刊行物 3

(19)日本国特許庁（ＪＰ） (12)公開特許公報（Ａ） (11)特許出願公開番号

特開平8－99860

(43)公開日 平成８年(1996)４月16日

(51)Int.Cl.⁶		識別記号	庁内整理番号	ＦＩ	技術表示箇所
Ａ６１Ｋ	7/48				
	7/00	Ｈ			
		Ｄ			
		Ｋ			
		Ｃ			

審査請求 未請求 請求項の数３ ＦＤ （全 ９ 頁） 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6－261948

(22)出願日 平成６年(1994)９月30日

(71)出願人 000145862
株式会社コーセー
東京都中央区日本橋３丁目６番２号

(72)発明者 佐々木 一郎
東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー研究所内

(72)発明者 高山 明美
東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー研究所内

(72)発明者 小林 伸次
東京都北区栄町48番18号 株式会社コーセー研究所内

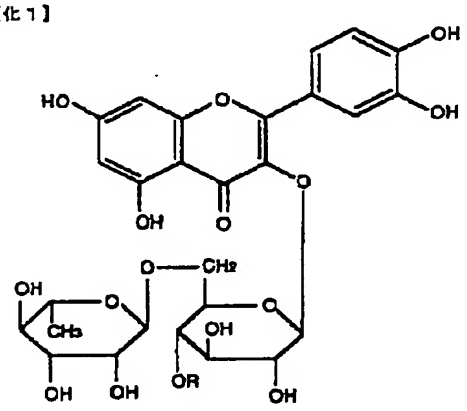
(54)【発明の名称】 皮膚外用剤

(57)【要約】 （修正有）

【構成】 水溶性ルチンと細胞賦活剤とを有効成分として含有することを特徴とする、化粧品、医薬品等の皮膚外用剤。

【効果】 本発明の皮膚外用剤は、安定で且つ優れた細胞賦活剤を有するため、皮膚の老化防止、外傷、ひび、あかぎれ、ただれ、痔疾、火傷などの改善、創傷治癒促進等に有効であり、美容や医療において極めて有用なものである。

【特許請求の範囲】
【請求項１】 水溶性ルチンと細胞賦活剤とを有効成分として含有することを特徴とする皮膚外用剤。
【請求項２】 水溶性ルチンが、α－グリコシルルチンである請求項１記載の皮膚外用剤。
【請求項３】 細胞賦活剤が、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸などのアデニル酸誘導体及びそれらの塩、リボ核酸及びその塩、グアニン、キサンチン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩などの核酸関連物質；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリーなどの動物由来の抽出物；酵母抽出物、乳酸菌抽出物、ビフィズス菌抽出物、霊芝抽出物などの微生物由来の抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク抽出物、ヒノキチオール、セファランチンなどの植物由来の抽出物；α－またはγ－リノレイン酸、エイコサペンタエン酸及びそれらの誘導体、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩から選ばれる請求項１記載の皮膚外用剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】本発明は、皮膚外用剤に関し、さらに詳しくは、優れた細胞賦活作用を有し、皮膚の老化防止や外傷、ひび、あかぎれなどの改善ならびに創傷治癒促進に有効な化粧品、医薬品等の皮膚外用剤に関する。
【０００２】
【従来の技術】従来より細胞賦活目的や創傷治療目的の皮膚外用剤、すなわち新陳代謝を活発にし皮膚の老化を防止するため、又は切創の治療やひげそり後の傷の治療、ひび、あかぎれ、ただれ、痛疾、火傷などの改善のために用いられる皮膚外用剤の薬効成分としては、一般にアラントイン及びその誘導体、牛血液除蛋白物、シコンエキス、アロエ抽出物、人参抽出物、胎盤抽出物などが用いられてきたが、これらの薬効成分を含む皮膚外用剤の皮膚老化防止作用や創傷治癒促進作用は、必ずしも十分に満足のいくものではなく、このため、より優れた細胞賦活作用を有する皮膚外用剤の開発が望まれていた。
【０００３】一方、ルチンは、ソバの全草のほか、ジャガイモ、アスパラガス、アンズ、サクランボ、トマト、イチジク、柑橘類、アズキなどの野菜や果物、又ハチミツ、緑茶などにも広く含まれる化合物であり、酸化防止、紫外線吸収、血管補強等の種々の作用が知られているが、水にはほとんど溶けないことから、あまり利用されないものであった。
【０００４】そこで、ルチンの水溶性を高め、これを化粧料に配合利用することも試みられてきた（特開平３－２７２９３号、同３－５８７９０号、同３－１１５２９２号、同３－２７５６０７号、同３－２７５６０８号等）。
【０００５】
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、水溶性ルチン単独ではその効果を十分に発揮させることは難しく、また目的達成の為には多量に配合する必要があり、水溶性ルチンによる着色が外観上問題になることもあった。
【０００６】
【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは、優れた細胞賦活作用を有する皮膚外用剤を得べく鋭意研究を重ねた結果、水溶性ルチンと細胞賦活成分を併用すれば、細胞賦活成分の作用が相乗的に増大することを見いだし、本発明を完成した。
【０００７】すなわち本発明は、水溶性ルチンと細胞賦活剤とを有効成分として含有することを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。
【０００８】本発明の必須成分である水溶性ルチンは、上記の如くルチンの水溶性を高めたものであれば良く、特に限定するものではないが、例えば、ルチンにデキストリン等の澱粉質を混合し、酵素反応によりルチンにグルコース、マルトース、マルトトリオース、マルトテトラオース等の転移した一般式化１で示されるα－グリコシルルチンが好適に用いられる。これらは１種又は２種以上組み合わせて用いても良く、ルチン含量が１０～８５重量%のものが好ましい。
【０００９】
【化１】



R：グルコース，マルトース，マルトトリオース又はマルトテトラオース
【００１０】本発明の皮膚外用剤における水溶性ルチンの含有量は、ルチン換算で、好ましくは０．００００１～５重量%（以下単に「%」で示す）（未反応デキストリンを含む粉末として好ましくは０．０００１～１０%、より好ましくは０．０１～５%）である。

【００１１】有効成分である水溶性ルチンの含有量が０．００００１%より少ないと十分な効果は得られないことがあり、また、５%を超えて配合してもそれ以上の効果の増大は見られない。

【００１２】一方、本発明の他の必須成分の細胞賦活剤としては、例えば、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸、アデノシンーリン酸などのアデニル酸誘導体及びそれらの塩、リボ核酸及びその塩、グアニン、キサンチン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩などの核酸関連物質；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリーなどの動物由来の抽出物；酵母抽出物、乳酸菌抽出物、ビフィズス菌抽出物、霊芝抽出物などの微生物由来の抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク抽出物、ヒノキチオール、セファランチンなどの植物由来の抽出物；αーまたはγーリノレイン酸、エイコサペンタエン酸及びそれらの誘導体、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩等を挙げることができる。

【００１３】これらのうち特にデオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸及びその塩、血清除蛋白抽出物、胎盤抽出物、酵母抽出物、ニンジン抽出物、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩が好ましい。これらの細胞賦活剤は１種又は２種以上を組み合わせて用いることができる。

【００１４】また、経時安定性の点から皮膚外用剤中に０．００１～５%、特に０．０１～３%配合することが好ましい。

【００１５】本発明の皮膚外用剤は、常法に従い、必須成分である水溶性ルチン及び細胞賦活剤とを通常の皮膚外用剤として知られる種々の形態の基剤に配合して調製することができる。

【００１６】皮膚外用剤の形態の例としては、特に限定されず、例えば、乳液、クリーム、化粧水、パック、ファンデーション、毛髪化粧料、洗浄料等の化粧品の他、分散液、軟膏剤、クリーム、外用液剤等の医薬品、医薬部外品などとすることができる。

【００１７】外用剤の基剤としては、これら外用剤の形態に応じた基剤、例えば、通常の皮膚外用剤に用いられる水性成分、粉体、界面活性剤、油剤、保湿剤、低級アルコールや多価アルコール等のアルコール類、ｐＨ調整剤、防腐剤、色素、酸化防止剤、紫外線吸収剤、増粘剤、香料、美容成分等を必要に応じて配合することができる。

【００１８】

【実施例】次に、試験例及び実施例を挙げ本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらになんら制約されるものではない。

【００１９】試験例１

創傷治癒試験：生後８週令のウィスター(Wistar)系雄性ラットを、１群１０匹として実験に供した。ラットの背部を剃毛した後、麻酔下、正中線に対称となるように左右２箇所の背部皮膚を４ｃｍにわたり切開し、一方を薬剤塗布部位、他方を対照部位とした。切開後直ちに、両切開部位３箇所を縫合し、消毒用エタノールで清拭した。縫合部のうち薬剤塗布部位には表１に示した試料（生理食塩水に溶解したもの）のうちいずれか１種を、対照部位には生理食塩水を０．１ｍｌずつ１日２回、１週間にわたり塗布した。１週間後背部皮膚を剥離して切開創を中心に短冊状の切片を作成し、皮膚切片の張力強度をレオメーターＮＲＭ－２００２Ｊ（不動工業株式会社製）を用いて測定した。得られた測定値から、次式により創傷治癒率を算出した。この結果を表１に示す。

【００２０】

【式１】

$$\text{創傷治癒率（\%）} = \frac{\text{薬剤塗布部位の張力強度（g）}}{\text{対照部位の張力強度（g）}} \times 100$$

【００２１】

【表１】

表 1

検体		試料	配合量（%）	創傷治癒率（%）
本発明品	1	水溶性ルチン（注1） ｱﾃﾞﾉｼﾝ 三ﾘﾝ酸二ﾅﾄﾘｳﾑ(注2)	0．5 0．1	135
	2	水溶性ルチン（注1） 胎盤抽出物（注3）	0．5 3．0	151
	3	水溶性ルチン（注1） 酵母抽出物（注4）	0．5 0．5	145
比較品	1	水溶性ルチン（注1）	0．5	105
	2	ｱﾃﾞﾉｼﾝ 三ﾘﾝ酸二ﾅﾄﾘｳﾑ(注2)	0．1	115
	3	胎盤抽出物（注3）	3．0	121
	4	酵母抽出物（注4）	0．5	111

(注1) ルチンにグルコース一残基を転移して得られた、ルチン含有として８０％のもの
(注2) 和光純薬社製
(注3) 三省製薬社製
(注4) 日光ケミカルズ社製

【００２２】表１から明らかな如く、水溶性ルチンとアデノシン三リン酸二ナトリウム、胎盤抽出物又は酵母抽出物とを組み合わせた場合には、それぞれ単独で使用した場合と比較して明らかに創傷治癒率が高く、相乗的な創傷治癒促進効果が認められた。

【００２３】実施例１

クリーム：表２に示す組成及び下記製法でクリームを調製し、その美肌効果及び皮膚老化防止効果を調べた。この結果を表３に示す。

【００２４】

【表２】

表 2

成分（%）	本発明品		比較品			
	1	2	1	2	3	4
(1) ミクロワ	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
(2) セタノール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(3) 還元ラノリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
(4) スクワラン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
(5) グリセリンモノステアレート	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(6) 親油型 モノステアリン酸グリセリン	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(7) ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル(20E.O.)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(8) 水溶性ルチン (注1)	0.1	0.1	0.1	－	－	－
(9) 胎盤抽出物 (注2)	0.5	－	－	0.5	－	－
(10) 牛血液除蛋白物 (注3)	－	0.5	－	－	0.5	－
(11) 防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
(12) 香 料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
(13) 精製水	残量	残量	残量	残量	残量	残量

(注1) ルチン に グルコース一残基を転移して得られた、 ルチン含有として80%のもの
(注2) 三省製薬社製
(注3) ベンタファーム 社製

【００２５】<製法>
A．成分（１）～（７）、（１１）及び（１２）を混合し、加熱して７０℃に保つ。
B．成分（８）～（１０）及び（１３）を混合し、加熱して７０℃に保つ。
C．AにBを加えて混合し、３０℃まで冷却してクリームを得た。

【００２６】<試験方法>２６～５２才の女性４５名をパネルとし、毎日、朝と夜の２回、１２週間にわたって洗顔後に被験クリーム各２品の適量を顔面に塗布した。塗布による美肌及び皮膚老化防止効果を下の基準によって評価した。

【００２７】美肌効果：

[評 価]	[内 容]
有 効	肌のくすみが目立たなくなった。
やや有効	肌のくすみがあまり目立たなくなった。
無 効	使用前と変化なし。

【００２８】皮膚老化防止効果：

[評 価]	[内 容]
有 効	肌のはり、つやが改善された。
やや有効	肌のはり、つやがやや改善された。
無 効	使用前と変化なし。

【００２９】
【表３】

表 3

被験クリーム		美肌効果			皮膚老化防止効果		
		有 効	やや有効	無 効	有 効	やや有効	無 効
本発明品	1	14	1	0	11	3	1
	2	12	2	1	8	4	2
比較品	1	0	8	7	1	9	5
	2	3	7	5	2	6	7
	3	0	6	9	0	7	8
	4	0	2	13	0	3	12

【００３０】表３の結果より明らかな如く、水溶性ルチンと胎盤抽出物又は牛血液除蛋白物を配合した本発明品

1及び2のクリームは、これらをそれぞれ単独で配合したクリームに比べ、肌の「つや」、「はり」の喪失や、「くすみ」等の皮膚の老化現象の防止、改善に優れた効果を発揮した。

【0031】実施例2

化粧水：次に示す処方及び下記製法で化粧水を調製した。本発明の化粧水は優れた細胞賦活作用を有するものであった。

<処方>	(配合量) %
(1) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（80E. O. ）	1. 0
(2) エタノール	15. 0
(3) 防腐剤	0. 1
(4) ヒノキチオール	0. 01
(5) 香料	0. 1
(6) 水溶性ルチン（注）	0. 5
(7) クエン酸	0. 1
(8) クエン酸ナトリウム	0. 3
(9) 1. 3－ブチレングリコール	4. 0
(10) 精製水	残量

(注) ルチンにグルコース一残基を転移して得られた、ルチン含量として80%のもの

【0032】<製法>

A. 成分（1）～（5）を加熱、混合溶解する。
B. 成分（6）～（10）を加熱、混合溶解する。
C. AとBを混合して化粧水を得た。

【0033】実施例3

乳液：次に示す処方及び下記製法で乳液を調製した。本発明の乳液は優れた細胞賦活作用を有するものであった。

<処方>	(配合量) %
(1) ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート（10E. O. ）	1. 0
(2) ポリオキシエチレンソルビットテトラオレエート（60E. O. ）	0. 5
(3) グリセリルモノステアレート	1. 0
(4) ステアリン酸	0. 5
(5) ベヘニルアルコール	0. 5
(6) スクワラン	8. 0
(7) エイコサペンタエン酸	5. 0
(8) 防腐剤	0. 1
(9) 水溶性ルチン（注）	0. 1
(10) カルボキシビニルポリマー	0. 1
(11) 水酸化ナトリウム	0. 05
(12) エチルアルコール	5. 0
(13) 精製水	残量
(14) 香料	0. 1

(注) ルチンにグルコース一残基を転移して得られた、ルチン含量として60%のもの

【0034】<製法>

A. 成分（9）～（13）を加熱混合し、70℃に保つ。
B. 成分（1）～（8）を加熱混合し、70℃に保つ。
C. AにBを加えて混合し、均一に乳化する。
D. Cを冷却後（14）を加え、均一に混合して乳液を得た。

【0035】実施例4

軟膏：次に示す処方及び下記製法で軟膏を調製した。本発明の軟膏は優れた細胞賦活作用を有するものであった。

<処方>	(配合量) %
(1) ステアリン酸	18. 0
(2) セタノール	4. 0
(3) トリエタノールアミン	2. 0

(4) グリセリン	5．0
(5) 水溶性ルチン (注1)	1．0
(6) コハク酸 (注2)	1．0
(7) 精製水	残量

(注1) ルチンにマルトース一残基を転移して得られた、ルチン含量として6
0%のもの
(注2) 和光純薬社製

【0036】<製法>
A．成分 (3)、(4) 及び (7) の一部を加熱混合し、75℃に保つ。
B．成分 (1) 及び (2) を加熱混合し、75℃に保つ。
C．AをBに徐々に加える。
D．Cを冷却しながら (7) の残部で溶解した (5)、(6) を加え、軟膏を得た。

【0037】実施例5
クリーム：以下に示す処方及び下記製法でクリームを調製した。本発明のクリームは優れた細胞賦活作用を有するものであった。

<処方>

	(配合量) %
(1) ミツロウ	6．0
(2) セタノール	5．0
(3) 還元ラノリン	5．0
(4) スクワラン	30．0
(5) グリセリンモノステアレート	4．0
(6) 親油型モノステアリン酸グリセリン	2．0
(7) ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル (20E．O．)	2．0
(8) 水溶性ルチン (注1)	0．1
(9) 細胞賦活剤 (注2)	
(10) 防腐剤	0．2
(11) 香料	0．1
(12) 精製水	残量

(注1) ルチンにグルコース一残基を転移して得られた、ルチン含量として6
0%のもの
(注2) 配合細胞賦活剤及びその配合量は表4に示す。

【0038】 【表4】

表 4

細胞賦活剤	配合量 (%)
1. デオキシリボ核酸ナトリウム(注1)	0.1
2. アデノシン5'-リン酸 (注2)	0.1
3. リボ核酸 (注3)	0.1
4. グアニン (注4)	0.1
5. キサンチン(注5)	0.1
5. 脾臓抽出物 (注6)	0.1
7. 胸腺抽出物 (注7)	0.1
8. ローヤルゼリー(注8)	0.1
9. 乳酸菌抽出物 (注9)	0.1
10. ビフィズス菌抽出物 (注10)	0.1
11. 霊芝抽出物 (注11)	0.1
12. ニンジン抽出物 (注12)	0.1
13. センブリ抽出物 (注13)	0.1
14. ローズマリー抽出物 (注14)	0.1
15. オウバク抽出物 (注15)	0.1
16. ニンニク抽出物 (注16)	0.1
17. セファランチン(注17)	0.1
18. α-リノレイン酸 (注18)	0.1
19. エストラジオール (注19)	0.1

(注1) 有機合成薬品工業社製
(注2) 第一製薬社製
(注3) 和光純薬社製
(注4) 和光純薬社製
(注5) シグマ 社製
(注6) 一丸ファルコス 社製
(注7) キューピー社製
(注8) 富士見養蜂園社製
(注9) ヤクルト社製
(注10) 綿ケミカル社製
(注11) 常盤植物化学研究所社製
(注12) 丸善製薬社製
(注13) 一丸ファルコス 社製
(注14) 丸善製薬社製
(注15) 丸善製薬社製
(注16) 一丸ファルコス 社製
(注17) 丸善製薬社製
(注18) シグマ 社製
(注19) ダイオシンス社製

【0039】<製法>
A．成分（1）～（7）、（10）及び（11）を混合し、加熱して70℃に保つ。
B．成分（8）～（9）及び（12）を混合し、加熱して70℃に保つ。
C．AにBを加えて混合し、30℃まで冷却してクリームを得た。

【0039】
【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、優れた細胞賦活作用を有するため、皮膚の老化防止、外傷、ひび、あかぎれ、ただれ、痔疾、火傷などの改善、創傷治癒促進等に有効であり、美容や医療において極めて有用なものである。
以 上

フロントページの続き

(51) Int. Cl.6	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 7/00		G		
		W		
31/70	ADA			
35/16		7431－4C		
35/50		7431－4C		
35/72		7431－4C		
35/78		C 8217－4C		
		N 8217－4C		
		Q 8217－4C		
		K 8217－4C		
		V 8217－4C		
		B 8217－4C		
		E 8217－4C		
35/84		A 8217－4C		
// A61K 31/19				
31/20				
31/37				

31/505		
31/52		
31/565		
31/675		
31/725		
35/36		7431－4C
35/74	D	7431－4C

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☑ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.